

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(21) Anmeldenummer: 82108196.5

(22) Anmeldetag: 06.09.82

(61) Int. Cl.³: **C 07 D 213/64**
C 07 D 213/65, C 07 D 213/70
C 07 D 213/74, A 61 K 31/44
A 61 K 31/535

(30) Priorität: 28.09.81 DE 3138550

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
 06.04.83 Patentblatt 83/14

(64) Benannte Vertragsstaaten:
 AT BE CH DE FR IT LI LU NL SE

(71) Anmelder: **BOEHRINGER INGELHEIM KG**
ZA Patente
D-6507 Ingelheim am Rhein(DE)

(72) Erfinder: **Schnelder, Claus, Dr.**
Albrecht-Dürer-Strasse 19
D-6507 Ingelheim/Rhein(DE)

(72) Erfinder: **Walther, Gerhard, Dr.**
Pfarrer-Heberer-Strasse 37
D-6530 Bingen/Rhein(DE)

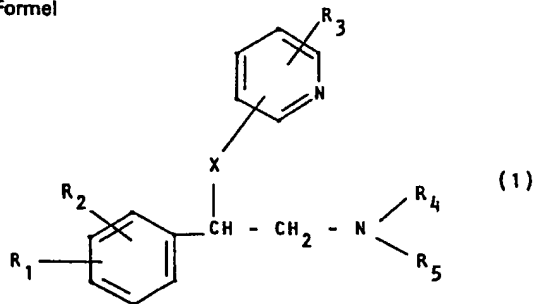
(72) Erfinder: **Weber, Karl-Heinz, Dr.**
Kaiser-Karl-Strasse 11
D-6535 Gau-Algesheim(DE)

(72) Erfinder: **Bechtel, Wolf Dietrich, Dr.**
Mühlstrasse 3
D-6531 Appenheim(DE)

(72) Erfinder: **Böke-Kuhn, Karin, Dr.**
Beethovenstrasse 11
D-6535 Gau-Algesheim(DE)

(64) **Substituierte 2-Phenyl-2-(pyridyloxy)-ethylamine und isostere Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und Verwendung.**

(57) Beansprucht werden substituierte 2-Phenyl-2-(pyridyloxy)-ethylamine und isostere Verbindungen der allgemeinen Formel



worin
 R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sein können,
 Wasserstoff, ein Halogenatom, Methyl, Methoxy,
 Amino oder Nitro,

R₃ Wasserstoff, Halogen oder Methyl und
 R₄ und R₅, die gleich oder verschieden sein können,
 Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 - 2 Kohlen-
 stoffatomen bedeuten oder zusammen mit dem
 Stickstoffatom einen Pyrrolidino- oder Morpholino-
 ring bilden können und

X O, NH oder S bedeutet sowie deren physiologisch
 verträgliche Säureadditionssalze, Verfahren zu ihrer
 Herstellung und ihre Anwendung in pharmazeuti-
 schen Präparaten.

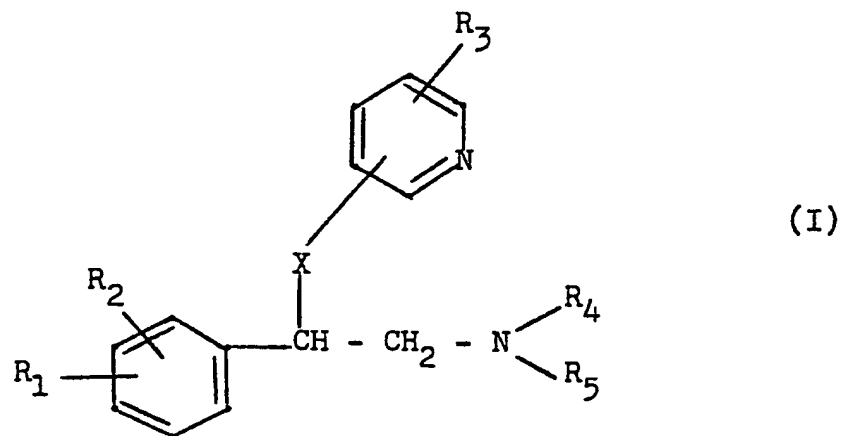
Die neuen Verbindungen stellen gut wirksame Antide-
 pressiva mit einer bisher für dieses Anwendungsgebiet nicht
 bekannten Struktur dar.

Die Erfindung betrifft neue substituierte 2-Phenyl-2-(pyridyloxy)-ethylamine und isostere Verbindungen der allgemeinen Formel

5

10

15

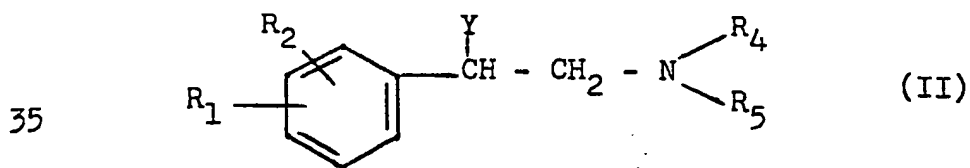


worin

- R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, ein Halogenatom, Methyl, Methoxy, Amino oder Nitro,
- R_3 Wasserstoff, Halogen oder Methyl und
- R_4 und R_5 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 - 2 Kohlenstoffatomen bedeuten oder zusammen mit dem Stickstoffatom einen Pyrrolidino- oder Morphinoring bilden können und
- X O, NH oder S bedeutet, ihre Säureadditionssalze, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Wirkstoffe in Arzneimitteln.

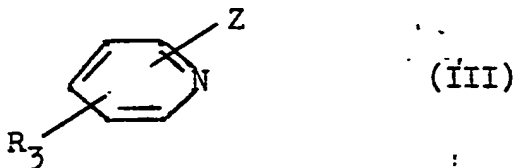
30

Die neuen Verbindungen können erhalten werden durch Umsetzung eines Phenylethylamins der allgemeinen Formel



35

worin R_1 , R_2 , R_4 und R_5 die oben angegebene Bedeutung haben und Y ein Halogenatom oder die Hydroxygruppe bedeutet beziehungsweise eines Säureadditionssalzes dieser Verbindung mit einem Pyridinderivat der
5 allgemeinen Formel



10

worin R_3 die oben angegebene Bedeutung hat und Z die Hydroxy-, Amino- oder Mercaptogruppe bedeutet.

15 Bei Ausgangsstoffen der allgemeinen Formel II, in denen Y die Hydroxygruppe bedeutet, erfolgt die Kondensation mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III im sauren Medium bei erhöhten Temperaturen. Für diese
20 Umsetzung kommen starke anorganische oder organische Säuren, z. B. konzentrierte Mineralsäuren wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Polyphosphorsäure, ferner Essigsäureanhydrid, Phosphor-
pentoxyd oder Trifluoressigsäure in Frage.

25

Phenylethylamine der allgemeinen Formel II, in denen Y ein Halogenatom bedeutet, werden vorzugsweise unter Verwendung eines basischen Stoffes und vorzugsweise unter Phasen-Transfer-Bedingungen (d.h. unter Zusatz
30 eines oder mehrerer langkettigen tertiären Amine wie einem Benzyl-tributyl-ammonium-halogenid oder einem Tetrabutyl-ammonium-halogenid oder unter Zusatz von Benzyl-triphenyl-phosphoniumchlorid) mit dem Pyridinderivat der allgemeinen Formel III umgesetzt.

35

Als basische Stoffe kommen in Frage anorganische Basen wie Alkali- oder Erdalkalihydroxyde oder -carbonate, organische Basen wie Pyridin, Piperidin, tertiäre Amine oder auch Alkalialkoholate.

5

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R_4 und/oder R_5 Wasserstoff bedeuten, lassen sich in an sich bekannter Weise, z.B. durch Umsetzung mit einem Dialkylsulfat oder einem Alkylhalogenid, alkylieren.

10

Nach dem oben beschriebenen Verfahren können beispielsweise die folgenden Endprodukte, gegebenenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze, erhalten werden:

15 2-Phenyl-2-(pyridyl-(3)-oxy)-N,N-dimethyl-ethylamin,

2-Phenyl-2-(pyridyl-(2)-oxy)-N,N-dimethyl-ethylamin,

20

2-(p-Bromphenyl)-2-(pyridyl-(2)-oxy)-N,N-dimethyl-ethylamin,

2-(p-Bromphenyl)-2-(pyridyl-(3)-oxy)-N,N-dimethyl-ethylamin,

25 2-(p-Bromphenyl)-2-(2-chlor-pyridyl-(3)-oxy)-N,N-dimethyl-ethylamin,

2-(p-Bromphenyl)-2-(5-chlor-pyridyl-(2)-oxy)-N,N-dimethyl-ethylamin,

30

2-(p-Bromphenyl)-2-(6-chlor-pyridyl-(2)-oxy)-N,N-dimethyl-ethylamin,

35

2-(p-Bromphenyl)-2-(pyridyl-(4)-oxy)-N,N-dimethyl-ethylamin,

- 2-(p-Chlorphenyl)-2-(pyridyl-(3)-oxy)-N,N-dimethyl-ethylamin,
- 5 2-(m,p-Dichlorphenyl)-2-(pyridyl-(3)-oxy)-N,N-dimethyl-ethylamin,
- 2-Phenyl-2-(pyridyl-(2)-amino)-N,N-dimethyl-ethylamin,
- 2-Phenyl-2-(pyridyl-(3)-amino)-N,N-dimethyl-ethylamin,
- 10 2-(p-Bromphenyl)-2-(pyridyl-(2)-amino)-N-methyl-ethylamin,
- 15 2-(p-Bromphenyl)-2-(pyridyl-(2)-amino)-N,N-dimethyl-ethylamin,
- 20 2-Phenyl-2-(4-methyl-pyridyl-(2)-amino)-N,N-dimethyl-ethylamin,
- 25 2-(p-Bromphenyl)-2-(5-methyl-pyridyl-(2)-amino)-N,N-dimethyl-ethylamin,
- 2-(p-Bromphenyl)-2-(6-methyl-pyridyl-(2)-amino)-N,N-dimethyl-ethylamin,
- 30 2-(4-p-Bromphenyl)-2-(5-chlor-pyridyl-(2)-amino)-N,N-dimethyl-ethylamin,
- 2-(4-p-Bromphenyl)-2-(pyridyl-(2)-thio)-N,N-dimethyl-ethylamin,
- 35 2-(p-Bromphenyl)-2-(pyridyl-(3)-oxy)-morpholino-ethylamin,

2-(p-Bromphenyl)-2-(pyridyl-(3)-oxy)-pyrrolidino-ethylamin,

5 2-(p-Bromphenyl)-2-(pyridyl-(2)-amino)-morpholino-ethylamin,

2-(p-Bromphenyl)-2-(pyridyl-(2)-amino)-pyrrolidino-ethylamin,

10 2-(p-Methoxyphenyl)-2-(pyridyl-(3)-oxy)-N,N-dimethyl-ethylamin,

2-(p-Hydroxyphenyl)-2-(pyridyl-(3)-oxy)-N,N-dimethyl-ethylamin,

15 2-(p-Tolyl)-2-(pyridyl-(3)-oxy)-N,N-diethyl-ethylamin,

2-(p-Nitrophenyl)-2-(pyridyl-(2)-oxy)-N,N-dimethyl-ethylamin,

20 2-(4-Aminophenyl)-2-(pyridyl-(2)-oxy)-N,N-dimethyl-ethylamin,

25 2-(m,p-Dichlorphenyl)-2-(pyridyl-(3)-amino)-N,N-dimethyl-ethylamin,

2-(m,p-Dimethoxyphenyl)-2-(pyridyl-(3)-oxy)-N,N-dimethyl-ethylamin.

30 Die Ausgangsstoffe sind gängige Chemikalien, die käuflich erworben werden oder aber nach allgemein bekannten Verfahren hergestellt werden können.

35

Die Endprodukte der allgemeinen Formel I können gewünschtenfalls nach üblichen Methoden in ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze überführt werden.

- 5 Als Säuren eignen sich hierfür sowohl anorganische Säuren wie Halogenwasserstoffsäuren, Schwefelsäure, Phosphorsäure und Aminosulfonsäure, als auch organische Säuren wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Glykolsäure, Glukonsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure, p-Toluolsulfonsäure oder Oxyäthansulfonsäure.

- Die neuen Stoffe der allgemeinen Formel I und ihre Säureadditionssalze stellen wertvolle Pharmazeutika dar; sie sind in den für Antidepressiva spezifischen biochemischen und pharmakologischen Testanordnungen gut wirksam. So besitzen sie die Fähigkeit, die an der Maus durch Tetra-
15 benzain induzierte Ptoxis zu hemmen; die ED_{50} liegt in der Größenordnung von 1 mg/kg. Dieser Test dient als
20 Standardtest auf antidepressive Eigenschaften (International Journal of Neuropharmacology 8, 73 (1969)).

- Auch im Test auf Reserpinantagonismus, einer Aufhebung
25 des durch Reserpin verursachten hypothermischen Effektes durch eine antidepressiv wirksame Substanz, haben die erfindungsgemäßen Verbindungen außerordentlich günstige Wirkung gezeigt. Außerdem wurde festgestellt, daß sie die Wiederaufnahme von Serotonin und Adrenalin in die Neuro-
30 nen hemmen.

- Die neuen Verbindungen sind besonders wertvoll durch eine von den bisher bekannten Antidepressiva abweichende Struktur; bekannten Handelsprodukten sind sie in ihrer
35 Wirkung bei geringerer Toxizität gleichwertig oder überlegen.

Insbesondere seien solche Verbindungen der allgemeinen Formel I hervorgehoben, in denen R_1 ein Bromatom in p-Stellung, X ein Sauerstoffatom oder die Aminogruppe, R_2 Wasserstoff und R_3 und R_4 Methylgruppen darstellen. Besonders hervorgehoben seien die Verbindungen

2-(p-Bromphenyl)-2-(pyridyl-(3)-oxy)-N,N-dimethylethylamin,

2-(p-Bromphenyl)-2-(pyridyl-(2)-amino)-N,N-dimethylethylamin,

2-(p-Bromphenyl)-2-(pyridyl-(3)-amino)-N,N-dimethylethylamin.

Die folgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung:

Beispiel 12-p-Bromphenyl-2-(3-pyridyloxy)-N,N-dimethyl-ethylamin-dihydrochlorid

5

29,9 g 2-Chlor-2-p-bromphenyl-N,N-dimethyl-ethylamin-hydrochlorid (0,1 Mol) und 14,3 g 3-Hydroxypyridin (0,15 Mol) werden in 150 ml 25 %iger Natronlauge und 150 ml Toluol mit 0,5 g Benzyltriphenylphosphonium-
10 chlorid 16 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels von der organischen Phase verbleibt ein Rückstand, der in Alkohol gelöst wird. Mit Salzsäure entsteht das Dihydrochlorid der Titelverbindung. Zur Reinigung wird
15 die Titelverbindung in Cyclohexan mit Aktivkohle und Kieselgur behandelt. Die Ausbeute an Dihydrochlorid beträgt 20 g (44 % d. Th.). Fp. 128-129°C (Ethanol).

Beispiel 2

20

2-p-Bromphenyl-2-(2-pyridylamino)-N,N-dimethyl-ethylamin-dioxalat

24,5 g 2-p-Bromphenyl-N,N-dimethylethanolamin (0,1 Mol) und 11 g 2-Aminopyridin (0,11 Mol) werden in 50 ml
25 Methansulfonsäure 30 Minuten auf 60°C erwärmt. Die noch warme Reaktionsmischung wird auf Eis gegeben, mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Essigester extrahiert. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch
30 über Kieselgel/Methylenchlorid-Essigester-Methanol. Durch Zugabe von alkoholischer Oxalsäure entsteht das kristalline Dioxalat der Titelverbindung. Die Ausbeute beträgt 21 g (42 % d.Th.). Fp. 170-171°C.

35

Nach dem vorstehend beschriebenen Verfahren wurden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I erhalten:

	Bei- spiel Nr.:	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	X	Verknüp- fung Pyri- dyl	Fp. °C
5	3	4-Br	H	H	H	CH ₃	NH	2	181 - 182
10	4	H	H	H	CH ₃	CH ₃	O	2	161 - 162
	5	H	H	H	CH ₃	CH ₃	O	3	151 - 152
	6	H	H	H	CH ₃	CH ₃	NH	2	129 - 130
	7	H	H	H	CH ₃	CH ₃	NH	3	123 - 125
	8	4-Br	H	2-Cl	CH ₃	CH ₃	O	3	135 - 136
15	9	4-Br	H	5-Cl	CH ₃	CH ₃	O	2	234 - 235
	10	4-Br	H	6-Cl	CH ₃	CH ₃	O	2	193 - 194
	11	H	H	4-CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	2	139 - 140
	12	4-Br	H	5-Cl	CH ₃	CH ₃	NH	2	134 - 136
	13	4-Br	H	5-CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	2	103 - 104
20	14	4-Br	H	6-CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	2	135 - 136
	15	4-Br	H	H	CH ₃	CH ₃	NH	3	144 - 145
	16	4-Br	H	H	CH ₃	CH ₃	O	2	162 - 163
	17	4-Br	H	H	CH ₃	CH ₃	S	2	190 - 191
	18	4-Br	H	H	Morpholin		O	3	95 - 97
25	19	4-Br	H	H	Morpholin		NH	2	194 - 195
	20	4-Br	H	H	Pyrrolidin		O	3	152 - 153
	21	4-Br	H	H	Pyrrolidin		NH	2	117 - 119
	22	4-Br	H	H	CH ₃	CH ₃	O	4	112 (Zers.)
	23	4-Cl	H	H	CH ₃	CH ₃	O	3	126 - 129 (Zers.)
30	24	3-Cl	4-Cl	H	CH ₃	CH ₃	O	3	175 - 176
	25	4-OCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	O	3	103 - 105
	26	3-Cl	4-Cl	H	CH ₃	CH ₃	NH	3	152 - 153
	27	3-OCH ₃	H	H	H	H	O	3	222 - 223
	28	4-CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	O	3	180 - 181
35	29	4-Br	H	4-CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	2	219 - 220

Formulierungsbeispiele

a) Dragees

1 Drageekern enthält:

5	Wirkstoff gemäß der Erfindung	25,0 mg
	Milchzucker	50,0 mg
	Maisstärke	22,0 mg
	Gelatine	2,0 mg
	Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
10		100,0 mg

Herstellung:

- Die Mischung der Wirksubstanz mit Milchzucker und Maisstärke wird mit einer 10%igen wässrigen Gelatinelösung durch ein Sieb mit 1 mm Maschenweite granuliert,
- 15 bei 40°C getrocknet und nochmals durch ein Sieb getrieben. Das so erhaltene Granulat wird mit Magnesiumstearat gemischt und verpreßt. Die so erhaltenen Kerne werden in üblicher Weise mit einer Hülle überzogen, die mit Hilfe einer wässrigen Suspension von Zucker, Titan-
- 20 dioxyd, Talkum und Gummi arabicum aufgebracht wird. Die fertigen Dragees werden mit Bienenwachs poliert. Dragee-Endgewicht: 200 mg

b) Tabletten

25	Wirkstoff gemäß der Erfindung	10,0 mg
	Milchzucker	40,0 mg
	Maisstärke	44,0 mg
	lösliche Stärke	5,0 mg
	Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
30		100,0 mg

Herstellung:

- Wirkstoff und Magnesiumstearat werden mit einer wässrigen Lösung der löslichen Stärke granuliert, das Granulat getrocknet und innig mit Milchzucker und Maisstärke
- 35 vermischt. Das Gemisch wird sodann zu Tabletten von 100 mg Gewicht verpreßt, die je 10 mg Wirkstoff enthalten.

c) Suppositorien

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff gemäß der Erfindung 10,0 mg

Zäpfchenmasse 1.690,0 mg

5

Herstellung:

Die feingepulverte Substanz wird mit Hilfe eines
Eintauch-Homogenisators in die geschmolzene und auf
40°C abgekühlte Zäpfchenmasse eingerührt. Die Masse
10 wird bei 35°C in leicht vorgekühlte Formen gegossen.

d) Ampullen (Injektionslösungen)

Zusammensetzung:

Wirkstoff gemäß der Erfindung 5,0 Gew.-Teile

15 Natriumpyrosulfit 1,0 Gew.-Teile

Dinatriumsalz der Ethylendiamin- 0,5 Gew.-Teile
tetraessigsäure

Natriumchlorid 8,5 Gew.-Teile

doppelt destilliertes Wasser ad 1000,0 Gew.-Teile

20

Herstellung:

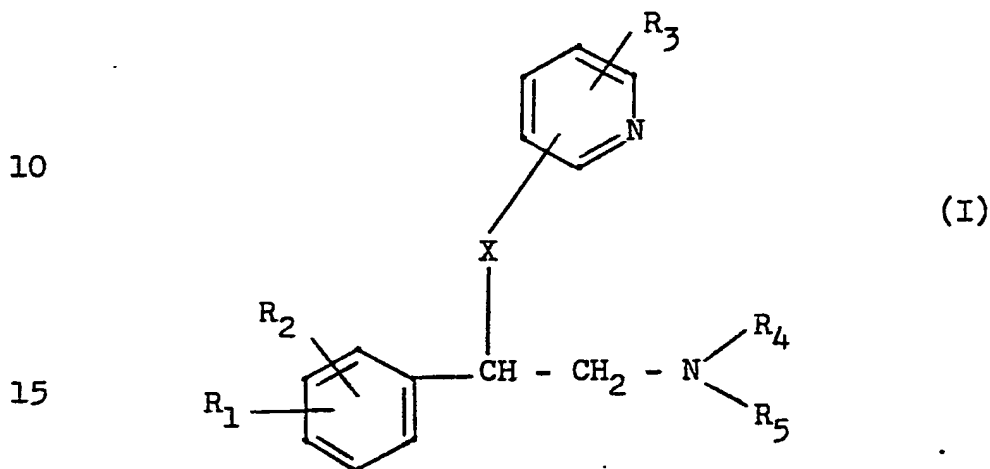
Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in einer
ausreichenden Menge Wasser gelöst und mit der not-
wendigen Menge Wasser auf die gewünschte Konzentration
25 gebracht. Die Lösung wird filtriert und unter asepti-
schen Bedingungen in 1 ml Ampullen abgefüllt. Zuletzt
werden die Ampullen sterilisiert und verschlossen.
Jede Ampulle enthält 5,0 mg Wirkstoff.

30

35

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Substituierte 2-Phenyl-2-(pyridyloxy)-ethylamine
und isostere Verbindungen der allgemeinen Formel



worin

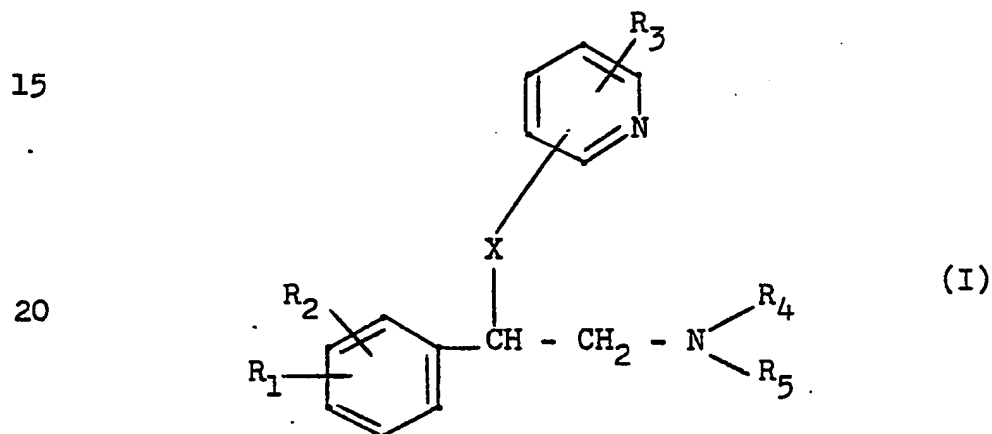
- R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, ein Halogenatom, Methyl, Methoxy, Amino oder Nitro,
- R_3 Wasserstoff, Halogen oder Methyl und
- R_4 und R_5 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 - 2 Kohlenstoffatomen bedeuten oder zusammen mit dem Stickstoffatom einen Pyrrolidino- oder Morpholino-ring bilden können und
- X O, NH oder S bedeutet sowie deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze.

2. 2-(p-Bromphenyl)-2-(pyridyl-(3)-oxy)-N,N-dimethylethylamin und dessen physiologisch verträgliche Säureadditionssalze.

3. 2-(p-Bromphenyl)-2-(pyridyl-(2)-amino)-N,N-dimethyl-ethylamin und dessen physiologisch verträgliche Säureadditionssalze.

5 4. 2-(p-Bromphenyl)-2-(pyridyl-(3)-amino)-N,N-dimethyl-ethylamin und dessen physiologisch verträgliche Säureadditionssalze.

10 5. Verfahren zur Herstellung neuer substituierter 2-Phenyl-2-(pyridyloxy)-ethylamine und deren isosteren Verbindungen der allgemeinen Formel



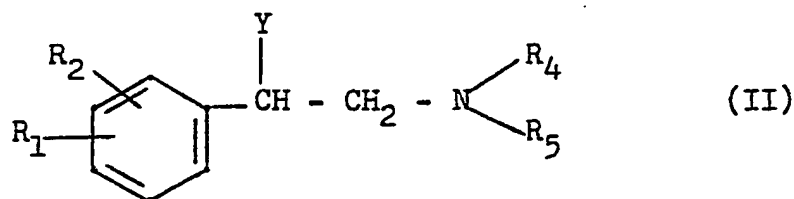
worin

25 R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, ein Halogenatom, Methyl, Methoxy, Amino oder Nitro,

R_3 Wasserstoff, Halogen oder Methyl und

30 R_4 und R_5 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 - 2 Kohlenstoffatomen bedeuten oder zusammen mit dem Stickstoffatom einen Pyrrolidino- oder Morpholino-ring bilden können und

35 X O, NH oder S bedeutet und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Phenylethylamin der allgemeinen Formel

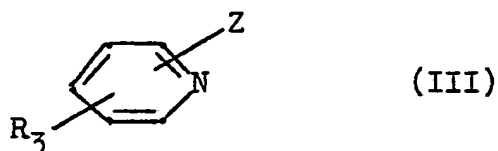


5

worin

R_1 , R_2 , R_4 und R_5 die oben angegebene Bedeutung haben und Y ein Halogenatom oder die Hydroxygruppe bedeutet, beziehungsweise ein Säureadditionssalz dieser Verbindung mit einem

10 Pyridinderivat der allgemeinen Formel



15

worin

R_3 Wasserstoff, ein Halogenatom oder die Methylgruppe und

Z die Hydroxy-, Amino- oder Mercaptogruppe bedeutet, umgesetzt und das so erhaltene Endprodukt

20 gegebenenfalls in ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz überführt.

25

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R_4 und/oder R_5 Wasserstoff bedeuten, in an sich bekannter Weise alkyliert.

30

7. Pharmazeutische Zusammensetzungen, enthaltend als Wirkstoffe Verbindungen der allgemeinen Formel I in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

35

8. Methode zur Behandlung depressiver Zustände verschiedener Genese mittels pharmazeutischer Zusammensetzungen gemäß Anspruch 7.